

PCT/JP01/05542

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

28.06.01

REC'D 17 AUG 2001

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

2000年 6月29日

出 願 番 号
Application Number:

特願2000-195804

出 願 人
Applicant(s):

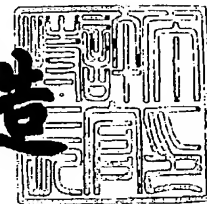
ロート製薬株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 8月 3日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3068363

特2000-195804

【書類名】 特許願

【整理番号】 DR01J162

【提出日】 平成12年 6月29日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 33/00
A61K 47/26
A61K 47/30
A61J 1/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内

【氏名】 西原 亨

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内

【氏名】 副島 義臣

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内

【氏名】 車田 寿樹

【特許出願人】

【識別番号】 000115991

【氏名又は名称】 ロート製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077012

【弁理士】

【氏名又は名称】 岩谷 龍

【電話番号】 06-4796-1300

特2000-195804

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066372

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 酸素含有眼科用組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 酸素リッチな眼科用組成物。

【請求項 2】 酸素および／または酸素供与物質を含有し、酸素および／または酸素供与物質中の酸素量が、眼科用組成物 1 L 当り 1 0 m g 以上であることを特徴とする請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 3】 酸素および／または酸素供与物質を含有し、酸素および／または酸素供与物質中の酸素量が、1 気圧、2 0℃で眼科用組成物 1 L 当り 8 . 8 4 m g 以上であることを特徴とする請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 4】 1 気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度の 9 5 % 以上の酸素を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 5】 点眼剤、洗眼剤またはコンタクトレンズの装着剤である請求項 1 ～ 4 に記載の眼科用組成物。

【請求項 6】 酸素供与物質が酸素を捕捉した酸素キャリアであることを特徴とする請求項 1 ～ 5 に記載の眼科用組成物。

【請求項 7】 酸素キャリアがフルオロカーボンである請求項 6 に記載の眼科用組成物。

【請求項 8】 酸素キャリアが (a) ヘモグロビンもしくはそのポリマー、 (b) 修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、 (c) ポルフィリン錯体もしくはそのポリマー、および (d) ヘモグロビンもしくはそのポリマー、修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、またはポルフィリン錯体もしくはそのポリマーを内包する脂質小胞体からなる群から選ばれる一以上の物質である請求項 6 に記載の眼科用組成物。

【請求項 9】 さらに無機塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸、上皮細胞増殖因子および活性酸素除去剤からなる群から選ばれる少なくとも一種を含有することを特徴とする請求項 1 ～ 8 に記載の眼科用組成物。

【請求項 1 0】 酸素不透過性容器または酸素低透過性容器に保存された請求項 1 ～ 9 に記載の眼科用組成物。

【請求項 11】 容器が酸素透過性容器であって、これをさらに酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で包囲されていることを特徴とする請求項 1～9 に記載の眼科用組成物。

【請求項 12】 さらに、容器と包囲体の間に形成された空間が酸素により置換されていることを特徴とする請求項 11 に記載の眼科用組成物。

【請求項 13】 酸素不透過性容器、酸素低透過性容器、酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体が、エチレンービニルアルコール共重合体を含むことを特徴とする請求項 10～12 に記載の眼科用組成物。

【請求項 14】 単位投与量容器包装である請求項 10～13 に記載の眼科用組成物。

【請求項 15】 点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮びらん、急性角膜上皮浮腫、角膜浸潤または角膜内皮障害の予防または治療用の請求項 1～14 に記載の眼科用組成物。

【請求項 16】 請求項 1 に記載の眼科用組成物製造用の請求項 7 または 8 に記載の酸素キャリア。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、酸素リッチな眼科用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

体の組織の大部分は血液を通じて酸素を受け取っているが、角膜は血液の供給により酸素を受け取ることができないため、角膜を健全に保つためには何らかの外的手段により酸素を角膜へ送達させる必要がある。

十分な量の酸素が角膜に到達しなければ、角膜浮腫（角膜膨張）を生じ、また長期的に酸素が欠乏すれば、角膜において有害な血管浸潤などの角膜障害が生じる。さらには、点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮びらん、急性角膜上皮浮腫、角膜浸潤または角膜内皮障害等の角膜疾患も生じる。

【0003】

涙液には大気中の酸素が溶存した形で存在している。通常、裸眼状態では、角膜は酸素を涙液に溶存した形で受け取っている。涙液量が少なくなれば角膜への酸素の供給量が減少し、上記のような障害が生じやすくなる。涙液からの酸素供給量が少なくなる例としては、ドライアイ、環境による乾き目またはコンタクトレンズの装用者などがある。このような例においても、上記のような酸素供給の不足による角膜障害が多く見られる。

【0004】

ドライアイは、涙液量の減少もしくは質的な変化により眼の表面に障害を生じる疾患である。ドライアイ患者は涙液が正常な状態ではなくなるため、眼の表面を涙液で十分に保護出来なくなり、角膜において酸素不足になる。

さらに、加齢、目を酷使用する作業（コンピュータ、ワープロ、運転、細かい作業、読書など）の長時間作業または空調環境などの環境などによりおこる乾き目や涙液不足も、角膜において酸素不足を引き起こす。

【0005】

コンタクトレンズは材質によりハードコンタクトレンズとソフトコンタクトレンズの2種があり、ハードコンタクトレンズはさらに、酸素透過性の面から、酸素透過性のないPMMAレンズと酸素透過性の高い酸素透過性レンズ（RGPレンズ、 O_2 レンズ）に分けることができる。

ハードコンタクトレンズは水分を吸収せず、また通過もさせないが、角膜全体を覆わないため、レンズの縁から交換される涙液により角膜へ酸素が供給される。

しかし、PMMAレンズは酸素透過性がないので、角膜への酸素供給が不足する。この短所を補うため、レンズの小型化、デザインの改良などが行われてきたが、根本的な解決には至っていない。

さらに最近では、レンズ素材も酸素透過性が高い素材へと改良され、ハードコンタクトレンズを通して大気中からも酸素が涙液へ供給されるようになってきているが、裸眼状態に比べれば角膜への酸素供給量は満足できる状態ではない。

【0006】

ソフトコンタクトレンズは、角膜全体を覆う大きさでしかも眼の形に非常によ

く適合しているため、レンズの縁からの涙液交換量が少ない。また、酸素は涙液を通してのみ角膜へ供給されるが、ソフトコンタクトレンズ表面からの水分の蒸発に伴い涙液量が減少すると、角膜への酸素供給量が少なくなる。

また、ソフトコンタクトレンズが含む水分全てが移動可能ではなく、その一部のみが移動可能であるといわれている。このようにソフトコンタクトレンズ内部においても、また、ソフトコンタクトレンズと角膜との間においても、水分の移動が少ないため、角膜細胞が消費した酸素を補うには時間がかかり、角膜は酸素不足の状態が続く。

さらに、レンズの含水量を増加させても十分な酸素を角膜に供給することができないため、長期連用における装着中の角膜浮腫や血管浸潤などの角膜障害を回避することはできない。

したがって、特に、ソフトコンタクトレンズでは角膜への酸素の供給が問題となっている。

【0007】

このように角膜への酸素供給の必要性は認識されている。角膜への酸素の供給量を増加させる方法として、外部からの涙液補充という補助的な手段ではあるが、点眼剤や人工涙液による一時的な涙液量の改善方法がとられている。

しかし、これらは、角膜に対し常圧で点眼剤や人工涙液に溶存している酸素を供給しているにすぎず、高濃度の酸素を供給するというような積極的な酸素の供給を行っているものではない。従来の点眼剤や人工涙液では、組成物中の溶存酸素量も少ないため、涙液中で酸素の拡散速度も遅く、また、角膜への酸素の取りこみ速度も遅い。

なお、20℃、1気圧下では、水に対する飽和溶存酸素濃度は約8.84mg/Lであるが、通常、市場に流通している点眼剤や水には飽和溶存酸素濃度より10～20%少ない量の溶存酸素が含まれているにすぎない。

以上より、角膜における酸素不足における症状を予防、緩和または治療するため、酸素リッチな眼科用組成物の開発が望まれていた。

【0008】

またさらに、酸素リッチな眼科用組成物の保存にも問題がある。すなわち、従

来点眼剤の容器として用いられている例えばテフロン、ポリスチレン、ポリエチレンまたはポリプロピレン等素材からなる各種の容器はいずれも酸素透過性であるため、酸素リッチな眼科用組成物を収容すると、酸素が経時的に上記容器壁を経て大気中に揮散するのを避けられず、このためかかる容器の利用では、酸素リッチな眼科用組成物の溶存酸素の経時的な減少は免れ得ないという欠点があった。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、酸素リッチな眼科用組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、高濃度の酸素または酸素を捕捉した酸素キャリアを含有する酸素リッチな眼科用組成物を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、溶存酸素量を減少させることなく保存できる容器または包囲体で包囲して密封した容器に入った酸素リッチな眼科用組成物を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、角膜に酸素を供給することができる角膜障害の予防、緩和または治療用の酸素リッチな眼科用組成物を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、本発明者らは、まず、酸素リッチな眼科用組成物、つまり1気圧の空気存在下での飽和溶存酸素濃度の95%以上の酸素を含有する眼科用組成物、または酸素および/または酸素供与物質を含有し、酸素および/または酸素供与物質中の酸素量が眼科用組成物1L当り10mg以上含有することを特徴とする眼科用組成物によって、角膜における酸素不足による症状を予防、緩和または治療し得るという知見を得た。

ここで、酸素供与物質とは酸素を捕捉している酸素キャリアのことである。また、酸素キャリアとは、酸素運搬能力を有する化合物であり、酸素分圧の高いところでは酸素を捕捉し、酸素分圧の低いところでは酸素を放出するものが好ましい。

【0011】

本発明者らは、低温でまたは／および酸素分圧の高い雰囲気下で、酸素を溶存させることにより、容易に酸素リッチな眼科用組成物を製造できるという知見も得た。

また、酸素キャリアを用いることによっても、酸素リッチな眼科用組成物を製造することができ、この場合酸素キャリアとして、(a)フルオロカーボン、(b)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(c)修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(d)ポルフィリン錯体もしくはそのポリマー、または(e)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、ポルフィリン錯体もしくはそのポリマーを内包する脂質小胞体などの酸素運搬機能を有する化合物を用いることができるという知見も得た。

【0012】

また、酸素リッチな眼科用組成物の容器に酸素不透過性容器または酸素低透過性容器を使用することにより、また、酸素リッチな眼科用組成物の容器に酸素透過性容器を使用し、これを酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で包囲して密封することにより、眼科用組成物の溶存酸素量を減少させることなく保存できるという知見も得た。

さらに、酸素リッチな眼科用組成物または常法に従って調製された眼科用組成物を収容した酸素透過性容器を酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で包囲して密封するとともに、該容器と該包囲体との間に形成される空間容積を酸素ガスにより置換することにより、容易に酸素リッチな眼科用組成物を製造し保存できるという知見を得た。

本発明者らは、さらに検討を重ね、本発明に至った。

【0013】

すなわち、本発明は、

- (1) 酸素リッチな眼科用組成物、
- (2) 酸素および／または酸素供与物質を含有し、酸素および／または酸素供与物質中の酸素量が、眼科用組成物1L当り10mg以上であることを特徴とする前記(1)に記載の眼科用組成物、
- (3) 酸素および／または酸素供与物質を含有し、酸素および／または酸素供与

物質中の酸素量が、1気圧、20℃で眼科用組成物1L当り8.84mg以上であることを特徴とする前記(1)に記載の眼科用組成物、

(4) 1気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度の95%以上の酸素を含有することを特徴とする前記(1)に記載の眼科用組成物、

(5) 点眼剤、洗眼剤またはコンタクトレンズの装着剤である前記(1)～(4)に記載の眼科用組成物、

(6) 酸素供与物質が酸素を捕捉した酸素キャリアであることを特徴とする前記(1)～(5)に記載の眼科用組成物、

(7) 酸素キャリアがフルオロカーボンである前記(6)に記載の眼科用組成物、

(8) 酸素キャリアが(a)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(b)修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(c)ポルフィリン錯体もしくはそのポリマー、または(d)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、またはポルフィリン錯体もしくはそのポリマーを内包する脂質小胞体である前記(6)に記載の眼科用組成物、

(9) さらに無機塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸、上皮細胞増殖因子および活性酸素除去剤からなる群から選ばれる少なくとも一種を含有することを特徴とする前記(1)～(8)に記載の眼科用組成物、

(10) 酸素不透過性容器または酸素低透過性容器に保存された前記(1)～(9)に記載の眼科用組成物、

(11) 容器が酸素透過性容器であって、これをさらに酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で包囲されていることを特徴とする前記(1)～(10)に記載の眼科用組成物、

(12) さらに、容器と包囲体の間に形成された空間が酸素により置換されていることを特徴とする前記(11)に記載の眼科用組成物、

(13) 酸素不透過性容器、酸素低透過性容器、酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体が、エチレン-ビニルアルコール共重合体を含有することを特徴とする前記(10)～(12)に記載の眼科用組成物、

(14) 単位投与量容器包装である前記(10)～(13)に記載の眼科用組成物

物、

(15) 点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮びらん、急性角膜上皮浮腫、角膜浸潤または角膜内皮障害の予防または治療用の前記(1)～(14)に記載の眼科用組成物、および、

(16) 前記(1)記載の眼科用組成物製造用の前記(7)または(8)記載の酸素キャリア、
に関する。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明における酸素リッチな眼科用組成物とは、酸素を積極的に含有させた眼科用組成物をいう。したがって、常温常圧で通常眼科用組成物に溶存している酸素よりも多くの酸素を含有している眼科用組成物を意味する。ここで、常温とは約15～25℃程度、常圧とは約1気圧を意味する。好ましくは、1気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度の95%以上の酸素を含有するのがよい。より好ましくは、1気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度以上の酸素を含有するのがよい。

また、本発明における酸素リッチな眼科用組成物の酸素および/または酸素供与物質中の酸素の含有量は、眼科用組成物1L当たり約8.84mg～225mg程度、約10～220mg程度が好ましく、より好ましくは約14mg～180mg程度である。

なお、本発明の眼科用組成物は、通常は水性の溶液であって、水溶液、サスペンションまたはエマルジョンが好ましい。特に水溶液が好ましい。

【0015】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物の製造方法としては、酸素キャリアに酸素を捕捉させる方法、または酸素を多く含有させるために酸素ガスを溶存させる方法等が簡便で好適に採用されるが、眼科用組成物に酸素を多く含有させる方法であれば、いずれの方法を用いてもよい。

【0016】

本発明における酸素リッチな眼科用組成物として、まず酸素キャリアに酸素を

捕捉させた酸素供与物質を含有する眼科用組成物が挙げられる。

酸素キャリアとしては、(a) フルオロカーボン、(b) ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(c) 修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(d) ポルフィリン錯体もしくはそのポリマー、または(e) ヘモグロビンもしくはそのポリマー、修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、またはポルフィリン錯体もしくはそのポリマーを内包する脂質小胞体などが挙げられる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0017】

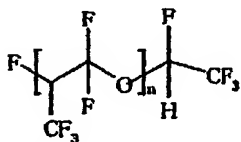
本発明における酸素キャリアとして用いられるフルオロカーボンとしては、有機化合物の一部又は全部をフッ素で置換した化合物であり、酸素運搬能力を有し、生理学的に許容できるものが好ましい。

フルオロカーボンは体内に吸収されても代謝されることなく呼気と共に肺から排出され得るので、生理学的に許容できる物質である。

【0018】

本発明における酸素キャリアとして用いられるフルオロカーボンとしては、パーフロブチルテトラヒドロフラン ($C_8F_{16}O$)、式(1)；

【化1】



(式中、nは4を表す。)

で表されるパーフルオリネイトエーテル、パーフルオロカーボンまたはパーフルオロ第三アミンなどが挙げられる。これら2種以上を組み合わせてもよい。

【0019】

パーフルオロカーボンとしては、例えば、パーフルオロシクロアルカン、パーフルオロアルキルシクロアルカン、またはパーフルオロアルカンなどが挙げられる。炭素数は5～20が好ましく、炭素数は9～11がより好ましい。

パーフルオロアルキルシクロアルkanはシクロアルkanの代わりに、複素環を有するものであってよく、例えば、パーフルオロメチルプロピルシクロヘキサン

、パーフルオロブチルシクロヘキサン、パーフルオロトリメチルシクロヘキサン、パーフルオロエチルプロピルシクロヘキサン、パーフルオロデカリンもしくはパーフルオロメチルデカリンのようなパーフルオロ-C₃~5-アルキルシクロヘキサン；パーフルオロヘキシルテトラヒドロピランのようなパーフルオロ-C₄~6-アルキルテトラヒドロピラン；パーフルオロペンチルテトラヒドロフラン、パーフルオロヘキシルテトラヒドロフランもしくはパーフルオロヘプチルテトラヒドロフランのようなパーフルオロ-C₅~7-アルキルテトラヒドロフランなどが挙げられる。

【0020】

パーフルオロ第三アミンとしては、例えば、パーフルオロ第三アルキルアミン、パーフルオロ-N-C₄~6-アルキルピペリジン、またはパーフルオロ-N-C₅~7-アルキルモルホリンなどが挙げられる。炭素数は3~20が好ましく、炭素数は9~11が好ましい。

パーフルオロ第三アルキルアミンとしては、例えば、パーフルオロ-N, N-ジブチルモノメチルアミン、パーフルオロ-N, N-ジエチルペンチルアミン、パーフルオロ-N, N-ジエチルヘキシルアミン、パーフルオロ-N, N-ジプロピルブチルアミンもしくはパーフルオロトリプロピルアミンのようなパーフルオロトリアルキルアミン；パーフルオロ-N, N-ジエチルシクロヘキシルアミンのようなパーフルオロ-N, N-ジアルキルシクロアルキルアミンなどが挙げられる。

【0021】

本発明に用いられる酸素キャリアとして用いられるフルオロカーボン、生理的に許容しうる水性溶媒中で安定なエマルジョン、または用時エマルジョンとするのが好ましい。

例えば、酸素キャリアとして用いられるフルオロカーボンに乳化剤、または所望により乳化助剤、さらに所望により、塩類、アルコール類、プロピレングリコール等の溶解補助剤、安定剤、緩衝剤、水、もしくはpH調節剤等を、例えば蒸留水、生理食塩水またはPBS（リン酸緩衝生理食塩水）などのような生理的に許容される水性溶媒に添加し、公知またはそれに準ずる方法でエマルジョンを形

成させて、フルオロカーボン眼科組成物中に分散することができる。

平均粒径は約0.05～約0.3 μm 程度が好ましい。

【0022】

本発明においては、市販のフルオロカーボンおよびフルオロカーボン配合物を用いてよい。市販のフルオロカーボンとしては、インナート・リキッドFC-43、FC-75、FC-77、FC-78、FC-88（ミネソタ・マイニング・アンド・マニュファクチュアリング・カンパニー製）等が挙げられ、市販のフルオロカーボンエマルジョンとしては、フルオゾン^(R)（ミドリ十字株式会社製）等が挙げられる。

【0023】

本発明における酸素キャリアとして、液状フルオロカーボンを用いてもよい。

かかる液状フルオロカーボンは、例えば特開平02-271907号公報に記載された方法などの公知またはそれに準ずる方法で製造することができる。

【0024】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、製剤化工程のいずれかの工程で、例えばろ過滅菌や加熱滅菌などの公知の滅菌方法を用いて、フルオロカーボンエマルジョンの分散性等に影響を与えることなく、滅菌することが好ましい。

例えば、上述のようにして得られたフルオロカーボンのエマルジョンまたは液状フルオロカーボンは、フルオロカーボンに酸素を捕捉させる前に滅菌を行うのが好ましい。加熱滅菌の場合、フルオロカーボンが凝縮する場合があるので、これを防止するために本発明において特開昭48-26912に記載の方法等を用いてよい。

【0025】

フルオロカーボンに酸素を捕捉させる工程は製剤化のいずれの工程でもよいが、滅菌を行った後に好ましくは無菌環境下で行うのがよい。

フルオロカーボンに酸素を捕捉させる方法としては、酸素分圧の高い雰囲気下でエマルジョン等を置いて酸素に溶存する方法、または酸素ガスバブリング法等の公知またはそれに準ずる方法を用いてよい。

【0026】

フルオロカーボンは比重が1.5~2.5であるので、フルオロカーボンを含む眼科用組成物は用時振盪して使用するのが好ましい。

【0027】

本発明に用いられる酸素キャリアとして、ヘモグロビンもしくはそのポリマー、または修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー（以下、「ヘモグロビン等」という）を用いることができる。

【0028】

ヘモグロビンは、特に限定されず、ヒトもしくは動物（特に哺乳類で具体的には牛、ブタ等）由来の赤血球や濃縮赤血球組成物を原料として、例えば特開平11-046759号公報に記載された方法など公知の方法またはそれに準ずる方法によって得ることができる。

【0029】

本発明に用いられる酸素キャリアとして、ヘモグロビンのポリマーであってもよい。該ポリマーは公知またはそれに準ずる方法で製造できる。

【0030】

修飾ヘモグロビンとしては、例えば、ヘモグロビンをポリオキシエチレンもしくはポリエチレングリコールなどと結合して得られる修飾ヘモグロビン、またはグルタルアルデヒドもしくはビス（3，5-ジブロモサリシル）フマレート等を架橋剤として得られる修飾ヘモグロビン、具体的には、ヘモグロビンのアルファ鎖同士を選択結合した修飾ヘモグロビンもしくはヘム結合アルブミン等が挙げられる。

【0031】

本発明に用いられる酸素キャリアとして、修飾ヘモグロビンのポリマーであってもよい。該ポリマーは公知またはそれに準ずる方法で製造できる。

【0032】

ヘモグロビン等は、生理食塩水、PBSまたは乳酸配合リンゲル液など当該分野で従来から使用されている溶媒に溶解させる。

該溶媒の酸素分圧を高めることによって、ヘモグロビン等に酸素を捕捉させることができる。酸素分圧は眼科用組成物中に溶存させたい酸素量により調整す

ばよいが、約40mmHg～約150mmHg程度が好ましい。

【0033】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、製剤化工程のいずれかの工程で、例えば過滅菌や加熱滅菌などの公知の滅菌方法を用いて、滅菌することが好ましい。また、滅菌後は無菌的な環境のもとで、酸素リッチな眼科用組成物を製造することが好ましい。

【0034】

ここで、上記酸素を捕捉させたヘモグロビン等の調整時または使用するまでの貯蔵時において、時間の経過とともに、酸素を捕捉していない（脱酸素ヘモグロビン）が徐々に酸化してオキシヘモグロビン、つぎにメトヘモグロビンとなり、メタモグロビンまで自然酸化されれば酸素をもはや輸送しないという問題がある。

上記問題を極力抑えるために公知の方法を用いてよい。

本発明においてはヘモグロビン等を低温（約0℃～4℃程度）で調製および貯蔵するという方法をとることができる。酸化速度の温度依存性により低温にすれば酸化速度を小さくすることができるからである。

また、本発明に係る眼科用組成物のpHを約6.5～9.5程度にすることで上記問題を極力抑えることができる。ヘモグロビン等の酸化速度はpHに依存するからである。

【0035】

また、アスコルビン酸等の人体に無害な還元剤を持続的に添加することにより上記問題を極力抑えることができる。

また、ヘモグロビン等を酵素的に還元する方法が知られており、(Biochimica et Biophysica Acta 310 : 309-316、Archives of Biochemistry and Biophysics 77 : 478-492) 本発明において該方法を用いてもよい。

特定のアルコールの添加も、ヘモグロビン等の酸化を減少させることができる(Biotechnology and Applied Biochemistry 18:25-36)ことが知られており、本発明において用いてもよい。

【0036】

また、ヘモグロビン等の酸素結合部位に適切な保護リガンドを付与することにより、ヘモグロビン等の酸化を抑えることができ、本発明において用いてもよい。

保護リガンドとしては、一酸化窒素 (NO) 等のガス状保護リガンド、または一酸化炭素の“誘導体”、たとえばニトロソ化合物及びイソシアニド等の非ガス状の競合リガンドが挙げられる。

【0037】

本発明における酸素キャリアとして、上記ヘモグロビン等を脂質小胞体に内包させたものであってもよい。

【0038】

脂質小胞体としては、形態的にみて大きく3種類が挙げられる。脂質の膜が幾重にも袋状になっている多重層リボソーム (Multilamellar Liposome or Vesicle (MLV))、単層からなる小さいリボソーム (Single Compartment Liposome or Small Unilamellar Vesicle (SUV))、単層からなる大きいリボソーム (Large Unilamellar Vesicle (LUV)) である。本発明における脂質小胞体は単層小胞体を使用するのが好ましい。

小胞体を構成する脂質としては、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルセリン (PS)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルイノシトール (PI)、リゾホスファチジルコリン (LPC)、ガングリオシド (G)、ガルジオリピン (CL)、スフィンゴミエリン (SM)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ホスファチジン酸 (PA)、もしくはホスファチジルグリセロール (PG)、またはこれらを常法にしたがって水素添加したもの等が挙げられる。

【0039】

これらの脂質以外に、当業界で用いられる公知の物質を同時に内包してもよい。

例えば、コレステロール (CHOL)、ジセチルホスフェイト (DCP)、ス

テアリルアミン(SA)、またはポリエチレングリコール(PEG)等を添加してもよい。

コレステロールは小胞体の形成、膜の安定化を目的として添加される他に、リボソーム膜の透過度を調節するためにも使用できる。

また、ジセチルホスフェイトは負帯電しており、スセテアリルアミンは正帯電していることから、これらは電荷付与物質として、リボソームと細胞との接触の調節に使用できる。

ポリエチレングリコールはリボソーム間の凝集防止のために使用できる。

ただし、これらはすべての小胞体形成に不可欠というものではない。

【0040】

小胞体形成の際に、トコフェロール同族体を添加してもよい。

トコフェロール(ビタミンE)は非特異的な抗酸化作用を持つ生体成分で酸化防止剤として、小胞体膜またはヘモグロビンの安定性に寄与する。

特に、不飽和脂質を含有する小胞体では重要な構成成分となりえる。

【0041】

ヘモグロビン等を小胞体に内包する際に、ヘモグロビン等がメトヘモグロビン等に変化することを抑えるメト化抑制剤を配合することが好ましい。

メト化抑制剤としては、例えば嫌気性解糖系を構成する糖類、メト化抑制前駆物質などが挙げられる。

具体的には、嫌気性解糖系を構成する糖類としてはリンゴ酸が挙げられる。メト化抑制前駆物質としては、チトクロムb5、NADH-チトクロムb5還元酵素、NADH-フラビン還元酵素、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、またはグルタチオンパーオキシターゼなどの活性酵素除去物質が挙げられる。

【0042】

ヘモグロビンのアロステリック因子をヘモグロビン等とともに脂質小胞体に内包させてもよい。

ヘモグロビン等内包脂質小胞体では、小胞体の内水相にヘモグロビン等を高濃度で内包させることができるので、溶液全体の粘度や膠質浸透圧が低いという優

れた点がある。

しかしながら、精製ヘモグロビン等だけを内包した脂質小胞体は、酸素との親和性が赤血球に比べてとても高く、酸素と極めて高い割合で結合し、酸素分圧の低いところで酸素を放出しにくい (Circulatory Shock, 31, 431 (1990))。

そこで、ヘモグロビン等内包脂質小胞体の酸素運搬機能を向上するために、特に、低酸素分圧下においてヘモグロビン等の酸素親和性を低下させるために、アロステリック因子をヘモグロビン等とともに脂質小胞体に内包させるのが好ましい。

【0043】

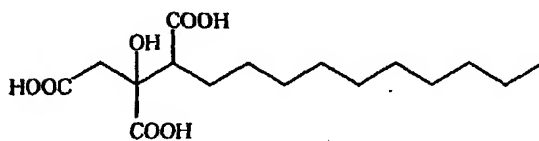
ヘモグロビンのアロステリック因子としては、例えば、2, 3-ジホスホグリセリン酸、イノシットヘキサリン酸 (IHP)、ポリカルボン酸、または縮合リン酸などが挙げられる。

また、塩素イオンを陰イオンとする電解質および有機リン酸誘導体を含有させる場合も挙げられる。塩素イオンを陰イオンとする電解質としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、もしくは塩化マグネシウムなどが挙げられ、リン酸誘導体としては、アデノシン三リン酸 (ATP)、アデノシン二リン酸 (ADP)、もしくはピリドキサル-5-リン酸 (PLP) が挙げられる。

【0044】

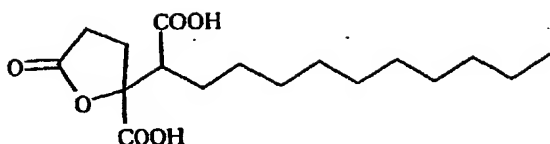
アロステリック因子として、式 (2) ;

【化2】



で表される化合物、または式 (3) ;

【化3】



で表される化合物を用いてよい。

上記の化合物はいずれも2個の不斉炭素を有しているので、これらの化合物には複数の立体異性体（ジアステレオ異性体および光学異性体）が存在するが、本発明では、純粋な異性体の他、任意の異性体を任意の割合で混合した化合物、ラセミ体、ジアステレオ体の混合物を用いることができる。

また、式（2）および式（3）の化合物を単独で用いてもよいし、両者を任意の比率で組み合わせて用いてもよい。

さらに上記の式（2）および式（3）の化合物の生理学的に許容される塩基付加塩を用いることもできる。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、もしくはカルシウム塩等の金属塩やアンモニウム塩の他、メチルアミン塩、エチルアミン塩、もしくはトリメチルアミン塩等の有機塩基の塩が挙げられる。

【0045】

上記式（2）および式（3）で表される化合物は、いずれも公知物質である。したがって、公知の方法またはそれに準ずる方法で製造することができる。

【0046】

小胞体の調製については、特に限定されず常法によって行うことができるが、内包するヘモグロビン等は、温度、光、水素イオン濃度、溶存ガス、または金属イオン等により容易に酸素運搬機能のないメトヘモグロビンに酸化されるため、この点に留意して、例えば、ガラスビーズ攪拌法、コール酸除去法、逆相蒸発法、フレンチプレス法、 Ca^{2+} 融合法、パールポンピング法、または脱水-再水和法等を使用することができる。

【0047】

得られた小胞体は、生理食塩水、PBSまたは乳酸配合リンゲル液など当該分野で従来から使用されている溶媒に溶解させる。

該溶媒の酸素分圧を高めることによって、ヘモグロビンまたは修飾ヘモグロビンに酸素を捕捉させることができる。酸素分圧は眼科用組成物中に溶存させたい酸素量により調整すればよいが、約40mmHg～約150mmHg程度が好ましい。

【0048】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、製剤化工程のいずれかの工程で、例えばろ過滅菌や加熱滅菌などの公知の滅菌方法を用いて、滅菌することが好ましい。また、滅菌後は無菌的な環境のもとで、酸素リッチな眼科用組成物を製造することが好ましい。

【0049】

本発明における酸素キャリアとしてヘモグロビン等を内包する小胞体を使用する場合、該小胞体を凍結して保存するのが好ましい。

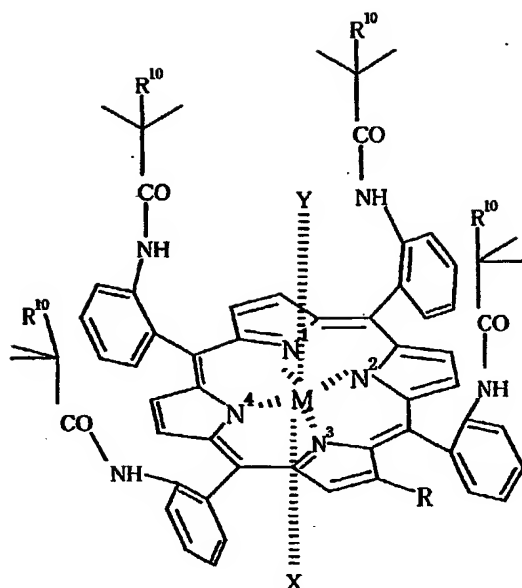
その際に、長期間安定に保存するため、例えば、糖やグリセロールを凍結保護剤として添加して凍結保存を行うことが好ましい。

また、長鎖アルキルをオリゴ糖にエステル結合したオリゴ糖脂質、または長鎖アルキルをオリゴ糖鎖末端アノマー位にエーテル結合、アミド結合もしくはエステル結合した糖脂質は、小胞体の凝集や融合の抑制剤するため、これを小胞体の安定化剤として添加し凍結保存を行うこともできる。

【0050】

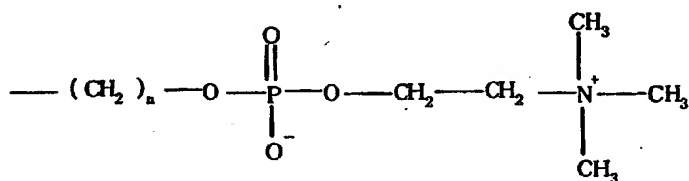
本発明に係る酸素キャリアとして用いるポルフィリン錯体は、ヘモグロビンやミオグロビン中に存在する鉄(II)ポルフィリン錯体を、室温での安定性の向上等のために改良したものであり、式(4)；

【化4】



(ここで、Rは水素または置換基を表す。Mは第4～5周期の遷移金属イオン、もしくはこの遷移金属イオンが存在せずにN²およびN⁴で表されるの窒素原子に水素原子が結合している状態を示す。R¹⁰は、C₁～C₁₈のアルキル基、または式(5)；

【化5】



(式中、nはメチレン基数を示し、1～20の整数を表す。)

で表される置換基を表す。XおよびYは遷移金属イオンの配位子を表す。)

で表される化合物である。

【0051】

式(4)で表されるポルフィリン錯体のポルフィリン環の中心にある第4～5周期の遷移金属イオンMは、+2価または+3価の鉄イオン、または+2価のコバルトイオンが好ましい。

【0052】

式(4)で表されるポルフィリン錯体において、Mが2価の鉄イオン、XおよびYが水素、および R^{10} がメチル基である5, 10, 15, 20-テトラキス($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-ピバルアミドフェニル)ポルフィリン鉄(II)錯体は、軸塩基、例えば1-アルキルイミダゾールまたは1-アルキル-2-メチルイミダゾールなどを共存させると、ベンゼン、トルエン、もしくはN, N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、室温において酸素分子を可逆的に結合できる。しかし、有機溶媒中でのみ酸素吸脱着機能を発揮するので本発明の眼科用組成物には適用しにくい。

そこで、この錯体を上述した脂質小胞体に内包させるのが好ましい。脂質小胞体に内包させることにより、生理条件(水相系、約pH7.4、約40℃以下)の下でも同様の機能が発揮されるからである。

【0053】

また、 R^{10} が式(5)で表される置換基を有したリン脂質類似構造を持つポルフィリン錯体は、リン脂質と共に水中に分散させると、相溶性高く二分子膜の小胞体を形成し、ポルフィリン錯体部が疎水層間に均一に分散包埋される。したがって、 R^{10} がメチル基であるポルフィリン錯体の場合のように有機溶媒中でのみ酸素吸脱着機能を発揮するという欠点がないので、本発明に係る酸素キャリアとして好適に用いえる。

また、このリン脂質類似構造を持つポルフィリン錯体を上述した脂質小胞体に内包させてもよい。脂質小胞体に内包させることに長時間にわたって酸素吸脱着の繰り返しが可能となる。

【0054】

式(4)で表されるポルフィリン錯体のポルフィリン環の2位の置換基Rとしては、 $-R'-CHO$ 、 $-R'-COOH$ 、 $-R'-COO-R''$ 、 $-COO-R''$ 、 $-R'-NH_2$ 、 $-R'-SO_3H$ 、 $C_6\sim 20$ のアリール基、水酸基、ハロゲン、ホルミル基、カルボニル基、アミノ基、スルホン基、アジド基、オキシカルボニルクロニド、またはイミダゾール誘導体が挙げられる。

【0055】

ここで、 R' または R'' は鎖状の脂肪族炭化水素基を表す。 R' の炭素数は1

～10、R”の炭素数1～20であるのが好ましい。R’とR”は同一であっても異なってもよい。

鎖状の脂肪族炭化水素基は、直鎖状であっても、分岐状であってもよい。また、飽和であっても不飽和であってもよい。

具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、1,1-ジメチルプロピル基、または3-メチル-3-ブテニル基等のアルキル基；例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、または2-ペンテニル基等のアルケニル基；例えば、エチニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、または2-ブチニル基等のアルキニル基が挙げられる。

また、2-ペンテン-4-ニルイル基等のように二重結合と三重結合が一つの置換基の中に混在していてもよい。

R”は炭素数1～18の直鎖脂肪族炭化水素基が好ましい。

また、該鎖状の脂肪族炭化水素基はハロゲンによって置換されていてもよい。その置換基の位置および数は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。

【0056】

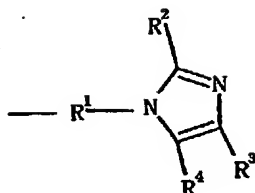
「C₆～20のアリール基」は、炭素数は6～20の芳香族炭化水素基であり、一部飽和されていてもよい。

例えば、フェニル基、ベンジル基、ビフェニル基、インデニル基、ナフチル基、またはそれらの一部飽和体である例えば2,3-ジヒドロインデニル基もしくは1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基等があげられる。

【0057】

置換基としてのイミダゾール誘導体は一般式(6)；

【化6】



(R¹は、-OCONH-、-CONH-もしくは-NHCO-で中断されていてもよいC₁~20のアルキレン基を表し、R²、R³またはR⁴は、それぞれ同一もしくは異なって水素またはC₁~6のアルキル基を表す。)

で表される。

【0058】

イミダゾール誘導体は軸塩基として広く用いられているものであるが、過剰な添加は、イミダゾール誘導体が薬理作用を持つ場合があり、また体内毒性を示す場合もあり、脂質小胞体に内包する場合脂質小胞体の形態を不安定化させる要因となる場合もある。

そのため、置換基として分子内に共有結合でイミダゾール誘導体を導入することは、この軸塩基の添加量を極限的に少なくすることができるという利点がある。

【0059】

ポルフィリン環の2位に置換基を有することによって、脂溶性の高い物質への共有結合が可能になる。

例えば、脂肪酸へのエステルまたはアミド結合により、ポルフィリン錯体の脂溶性を高めることができ、また、それにより脂質小胞体の疎水領域への溶解しやすくなり、該錯体を脂質小胞体に内包させやすくなる。

【0060】

さらに、ポルフィリン環の2位に置換基Rを有することによって、脂溶性物質を介して水溶性高分子に結合することにより、親油性と親水性をあわせもつポルフィリン錯体を調整することができる。

これにより、例えば、該錯体を脂質小胞体に内包させた場合、該物質を本発明にかかる眼科用組成物として使用したときに起こる小胞体崩壊後のポルフィリン

錯体の凝集沈着を防止できる。

【0061】

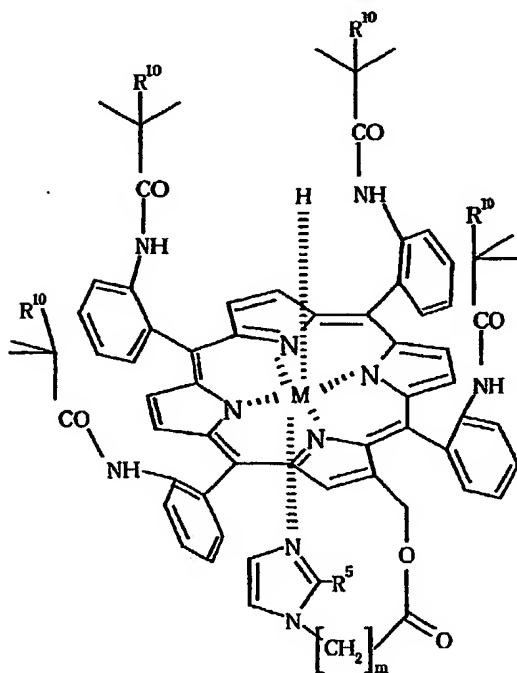
式(4)で表されるポルフィリン錯体のポルフィリン環の中心にある第4～5周期の遷移金属イオンMが+2価の状態である場合、通常は水素が2個配位結合している。しかし、該配位子の一個または二個ともがイミダゾール誘導体であってもよい。

これにより、上述したようにこの軸塩基の添加量を極限的に少なくすることができる等の利点がある。

【0062】

また、本発明で酸素キャリアとして用いられるポリフィン錯体としては、式(4)で表されるポルフィリン錯体のポルフィリン環の中心にある遷移金属イオンMに配位しているイミダゾール誘導体をポルフィリン1モルに対して1モルの割合でエステル結合により結合させた、式(7)；

【化7】



(式中、 m は7～17の整数を表し、 R^5 は水素又はメチル基を表す。Mおよび R^{10} は前記定義に同じ。)

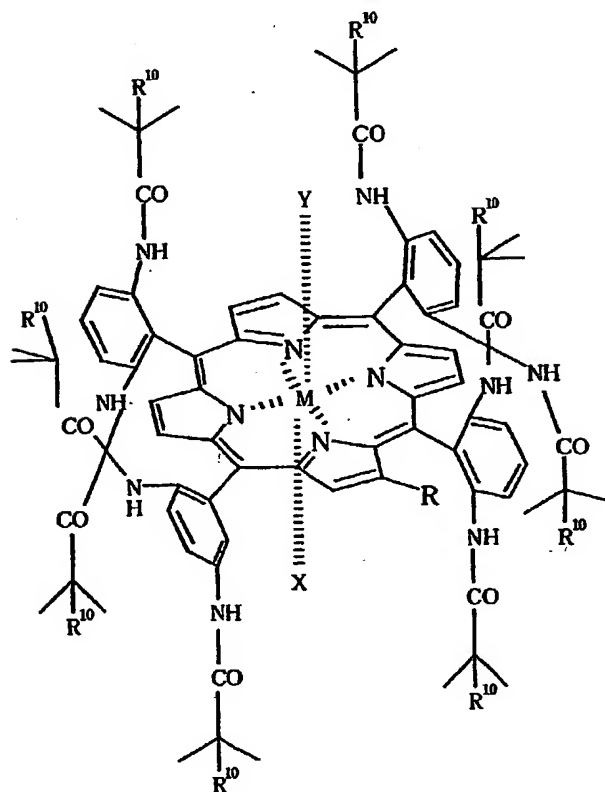
で表されるポリフィン錯体であってもよい。

これによっても、上述したようにこの軸塩基の添加量を極限的に少なくすることができる等の利点がある。

【0063】

本発明における酸素キャリアとして用いられるポリフィン錯体としては、ポリフィン環の両面にかさ高い置換基を導入した、式(8)；

【化8】



(式中、M、X、YおよびR¹⁰は前記定義に同じ。)

で表される化合物であってもよい。

環の片面だけにしか、かさ高い置換基を備えていないポリフィン錯体はμ-dioxo二重体を形成し、酸素結合能を持たない鉄(III)ポリフィン錯体へと酸化されてしまうので、両面にかさ高い置換基を導入することで、その酸化劣化挙動が阻止でき、より安定な酸素運搬体を提供できる。

【0064】

さらに、式(7)および(8)で表されるポルフィリン錯体は上述した脂質小胞体に内包させることもできる。

【0065】

本発明における酸素キャリアとして用いられるポリフィン錯体は、例えば、特公昭59-162924号公報に記載されている方法など公知の方法により製造することができる。

【0066】

本発明に係る酸素キャリアとして用いるポルフィリン錯体としては、上記(4)、(7)または(8)で表されるポルフィリン錯体以外にも、ヘモグロビンやミオグロビン中に存在する鉄(II)ポルフィリン錯体と類似の酸素吸脱着機能を有する合成鉄(II)ポルフィリン錯体が知られており(J.P.Collman, Accounts of Chemical Research, 1977, 10,265、F.Basolo, B.M.Hoffman, J.A.Ibers, i bid, 1975, 8, 384)、これら公知の合成鉄(II)ポルフィリン錯体であってよい。

【0067】

本発明に係る酸素キャリアは、上記ポルフィリン錯体のポリマーであってもよい。該ポリマーは、ポルフィリン錯体を公知またはそれに準じる方法で重合させることにより製造できる。

【0068】

式(4)で表されるポルフィリン錯体において、Mが2価の鉄イオン、XおよびYが水素、およびR¹⁰がメチル基である5, 10, 15, 20-テトラキス(α, α, α, α-オ-ピバルアミドフェニル)ポルフィリン鉄(II)錯体は、上述したように有機溶媒中でのみ酸素吸脱着機能を発揮するので本発明の眼科用組成物には適用しにくい。

しかし、該錯体を脂質小胞体に内包させた酸素キャリアは水相系で安定に存在する。また、リン脂質類似構造を持つポルフィリン錯体も、上述のとおりリン脂質と共に水中に分散させると、相溶性高く二分子膜の小胞体を形成し、ポルフィリン錯体部が疎水層間に均一に分散包埋されることから、水相系で安定に存在する。

したがって、このようなポルフィリン錯体を、生理食塩水など当業界で通常用いられている溶媒に溶解し、酸素を高圧化で通気する等の公知またはそれに準ずる方法で酸素を捕捉させる。

【0069】

このようにして製造される酸素供与物質を含有するエマルジョンまたは溶液はそのまま本発明の眼科用組成物として使用してもよいが、更に所望により滅菌してもよいし、蒸留水もしくは生理的食塩水等で希釈してもよいし、下記する成分を更に添加してもよい。

【0070】

上記のようにして得られた本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、製剤化工程のいずれかの工程で、例えばろ過滅菌や加熱滅菌などの公知の滅菌方法を用いて、滅菌することが好ましい。また、滅菌後の工程は、無菌的な環境下で行うのが好ましい。

【0071】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、フルオロカーボン等の酸素キャリアのような酸素供与物質が存在しなくとも、眼科用組成物の溶存酸素濃度を増加させる方法を用いて製造できる。

例えば、酸素ガス雰囲気下で眼科用組成物に酸素を包含させる方法が挙げられる。酸素を包含させる方法としては、直接眼科用組成物に酸素をバブリングする方法や、高圧酸素ガス雰囲気下で眼科用組成物中に酸素を溶存させる方法などが挙げられる。

さらに、高圧酸素ガス雰囲気下で直接眼科用組成物に酸素をバブリングする方法を挙げることができる。

ここで、高圧とは、約1.2～5気圧程度をいう。

【0072】

また、低温で眼科用組成物を製造する方法も挙げられる。酸素は、低温になるほど水への溶存量が多いためである。

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物の製造においては約0℃～5℃程度が好ましい。

さらに、上記製造方法を併用してもよい。すなわち、低温・酸素ガス雰囲気下で直接眼科用組成物に酸素をバブリングする方法、または低温で高圧酸素ガス雰囲気下、眼科用組成物中に酸素を溶存させる方法で製造することもできる。

【0073】

本発明にかかる眼科用組成物においては、酸素もしくは酸素供与体のほかに、さらに無機塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸、上皮細胞増殖因子、活性酸素除去剤、組織賦活剤もしくは新陳代謝促進剤、角膜上皮層障害症治療剤もしくは角膜上皮層伸展促進剤、補酵素または細胞分化促進剤を、当業界で通常用いられている割合で含有させてもよい。

中でも、グルコース、ヒアルロン酸、ニコチンアミドジヌクレオチド（NAD）、フラビンアミドジヌクレオチド（FAD）、ビタミンD類、アスパラギン酸およびその塩、タウリン、SODまたはSOD様活性物質などを含有させることが好ましい。

【0074】

無機塩類としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、またはリン酸二水素カリウムなどが挙げられる。

糖類としては、例えば、グルコース等の単糖類、ショ糖等の二糖類、またはデキストラン、シクロデキストリンもしくはヒアルロン酸等の多糖類等が挙げられる。

ビタミンとして、例えば、ニコチン酸、ニコチンアミドジヌクレオチド（NAD）、フラビンアミドジヌクレオチド（FAD）、ビタミンD類（好ましくはビタミンD₃）、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、ビタミンAアセテート、ビタミンEアセテート、またはパルミチン酸レチノールなどが挙げられる。

アミノ酸としては、例えば、アスパラギン酸、L-アスパラギン酸Mg・K、L-アスパラギン酸KもしくはL-アスパラギン酸Mg等のアスパラギン酸およびその塩、またはコンドロイチン硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0075】

上皮細胞増殖因子としては、例えばタウリン（アミノエチルスルホン酸）が挙げられる。

活性酸素除去剤としては、例えば、SODまたはSOD様活性物質が挙げられる。

組織賦活剤または新陳代謝促進剤として、アスパラギン酸およびその塩などが挙げられる。

角膜上皮層障害症治療剤もしくは角膜上皮層伸展促進剤としては多糖類であるヒアルロン酸等が、生体のエネルギー産出源であるグルコース等が挙げられる。

補酵素として、例えばNADまたはFADなどのビタミン等が挙げられる。

細胞分化促進剤として、例えばビタミンD類（好ましくはビタミンD₃）等が挙げられる。

【0076】

また、本発明にかかる眼科用組成物においては、上記成分のほか、通常眼科用組成物に用いられる成分を、通常の使用量において含有していてもよい。

例えば、必要に応じて以下の成分を含有していてもよい。

(a) 例えば、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロソリン、塩酸ナファゾリン、硫酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリンまたは塩酸メチルエフェドリンなどの充血除去成分。

(b) 例えば、メチル硫酸ネオスチグミン。

(c) 例えば、グリチルリチン酸二カリウム、イブシロンアミノカプロン酸、アラントイン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、または塩化リゾチームなどの抗炎症剤。

(d) 例えば、塩酸ジフェンヒドラミンまたはマレイン酸クロルフェニラミンなどのヒスタミン剤。

(e) 例えば、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムなどの第四級アンモニウム塩型防腐剤；塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、ドデシルグアニジン塩酸塩、もしくは6-アセトキシ-2,4-ジメチルメタジオキサン等のグアニジン系防腐剤、またはクロロブタノールなどの防腐剤。

(f) 例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースなどの粘稠剤。

(g) 例えば、ホウ酸などの緩衝剤。

(h) 例えば、ホウ砂などのpH調節剤。

(i) 例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの溶解補助剤。

(j) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩。

(k) カンフルやメントール等の清涼化成分。

【0077】

本発明にかかる眼科用組成物は、pHが約4～9程度になるように調製することが好ましい。

【0078】

酸素透過性容器を用いると、酸素リッチな眼科用組成物中の溶存酸素濃度が経時的に減少するという欠点があるため、これを解消すべく、本発明においては、酸素不透過性容器または酸素低透過性容器を用いることが挙げられる。

酸素不透過性容器とは酸素透過性がない容器のことであり、酸素低透過性容器とは酸素透過性が低い容器をいう。

酸素不透過性容器または酸素低透過性容器としては、高ガスバリア性素材で形成された容器が挙げられ、また例えば、高ガスバリア性素材で構成された容器、または高ガスバリア性素材を含有した容器などが挙げられる。

酸素不透過性容器または酸素低透過性容器に、高ガスバリア性素材のみを用いることが好ましいが、コストなどとの関係から、本発明の効果に影響のない範囲で、ポリエチレンなどのプラスチックと多層形成したものでもよい。

【0079】

さらに、酸素不透過性容器または酸素低透過性容器を酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で包囲することもできる。

酸素不透過性包囲体とは酸素透過性のない包囲体であり、酸素低透過性包囲体とは酸素透過性が低い包囲体をいう。例えば、アルミニウム箔や高ガスバリア性素材で形成された包囲体や構成された包囲体、または、高ガスバリア性素材を含

有する包囲体などが挙げられる。包囲体は、単体または多層のフィルムであってもよい。さらに、包囲体は、ポリビニルアルコール系素材並びにポリアミド系素材のフィルムに、アルミニウム、酸化アルミニウムなどの酸化金属、または、酸化珪素などのセラミックを蒸着コートしたもの、もしくはポリ塩化ビニリデンをコートしたもの等であってもよい。

酸素不透過性容器または酸素低透過性包囲体に、高ガスバリア性素材のみを用いることが好ましいが、コストなどとの関係から、本発明の効果に影響のない範囲で、高ガスバリア性素材とポリエチレンなどのプラスチックと多層形成したものでよい。

【0080】

また、本発明に係わる眼科用組成物を酸素透過性容器に充填した後、容器を酸素不透過性容器または酸素低透過性包囲体で包囲することもできる。

酸素透過性容器とは、酸素透過性素材で形成された容器で、高ガスバリア性素材を含まない容器である。

酸素透過性素材としては、例えば、テフロン、ポリスチレン、ポリエチレンまたはポリプロピレンなどが挙げられる。更に、容器と包囲体との間に形成された空間を酸素により置換するのが好ましい。

【0081】

高ガスバリア性素材としては、酸素透過性がないものまたは酸素透過性が低いものが好ましく、特に、酸素透過量が、 $0 \sim 100 \text{ cc} \cdot 20 \mu\text{m}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$ (20℃、65%RHにて測定) のものが好ましい。さらに、酸素透過量が、 $0 \sim 10 \text{ cc} \cdot 20 \mu\text{m}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$ (20℃、65%RHにて測定) が好ましい。

高ガスバリア性素材としては、特に熱可塑性プラスチック材質が適当であり、具体的には、例えば、ポリアミド(ナイロン610など)、EVOH(エチレン・ビニルアルコール共重合体)、PVDC(ポリ塩化ビニリデン)、PEN(ポリエチレンナフタレート)、PET(ポリエチレンテレフタレート)などが挙げられる。中でも、EVOHが好ましい。さらに、ガスバリア性が向上したこれらの材料を延伸したものでも良い。

【0082】

本発明において好ましい高ガスバリア性素材であるEVOHを含有する酸素不透過性容器、酸素低透過性容器、酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体とは、EVOHのみからなるもの、ポリエチレン等のプラスチックとEVOHとが多層形成されているもの、EVOHを練りこんだ樹脂からなるもの等が挙げられる。

【0083】

また、包囲体と容器との空間部に酸素を充填させるのが好ましい。充填させる酸素量は容器の密閉環境中、包囲体と容器との空間部の酸素雰囲気と眼科用組成物に溶存した酸素の間で希望の平衡状態を示すのに十分な量とする。好ましくは、空間容積の約50%以上をガスで置換するのが好適な態様である。

このように、包囲体と容器との空間部の酸素雰囲気と眼科用組成物に溶存した酸素の間で平衡状態が達成されることから長期間にわたって酸素溶存量を維持することができる。

【0084】

容器を包囲体で包囲する場合、本発明に係る眼科用組成物は例えば、(1)酸素キャリアを含有した眼科用組成物または通常的眼科用組成物を容器に充填する工程、(2)前記眼科用組成物に酸素を含有させる工程、(3)前記容器を密栓し、酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で包囲する工程、(4)該容器と包囲体との空間部に酸素を充填させ、密封する工程等から製造される。

または、(1)通常的眼科用組成物に酸素を含有させる工程、(2)(1)で製造された酸素リッチな眼科用組成物を容器に充填する方法、(3)前記容器を密栓し、酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で包囲する工程、(4)該容器と包囲体との空間部に酸素を充填させ、密封する工程等から製造される。

ここで、眼科用組成物を滅菌する工程を、第(1)～第(4)工程のいずれの工程の前もしくは後に設けてもよいが、前者の方法では第(2)工程の前、後者の方法では、第(1)工程の前が好ましい。また、滅菌を行った後は、無菌的な環境下で各工程を行うのが好ましい。

【0085】

本発明においては、酸素リッチな眼科用組成物を酸素不透過性容器または酸素低透過性容器に充填するのが特に好ましい。

しかし、酸素透過性容器を用いて以下のように酸素リッチな眼科用組成物を製造することもできる。すなわち、通常の眼科用組成物を酸素透過性容器に充填し、酸素不透過性包囲体または酸素低透過性包囲体で該容器を包囲し、該容器と該包囲体との空間部を酸素で置換することによって、徐々に眼科用組成物に酸素を溶存させ、酸素リッチな眼科用組成物とすることもできる。

【0086】

容器の形状、大きさ等には特に制限はないが、一般には長方形や円筒形のものがよく用いられ、それらの内容量は一般的には約0.2 mL程度から30 mL程度の範囲が汎用され、本発明でもかかる容器を用いるのが好ましい。

【0087】

包囲体の形状、大きさ等は上記容器を収容できることを前提として特に制限されるものではない。

また、包囲体と容器との空間部に酸素を充填させる場合、容器を包囲体に収容した後に、容器との間に酸素を封入できる十分な空間部を形成させ得る形状、大きさとするのが好ましく、一般には、上記プラスチック製容器の約1.2～2倍容量程度の大きさであるのが好ましい。

【0088】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は単位投与量ごとに各容器が包囲体で包囲されていることが好ましい。

【0089】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、容器に充填するまでの工程および上述の容器に充填する際には、低温下または酸素ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

また、滅菌後であれば、無菌的な環境下で容器への充填を行うのが好ましい。

【0090】

本発明に係る眼科用組成物は、例えば、点眼剤、洗眼剤またはコンタクトレンズの装着剤などとして用いられるものである。

洗眼剤は、コンタクトレンズ装用後または水泳の後等、眼病予防または眼の不快感の除去、または花粉やほこりの除去等を目的として眼の洗浄に用いられるものである。特にコンタクトレンズ装用の前または後に用いるのが好ましい。

コンタクトレンズの装着剤は、コンタクトレンズの装着を容易にするために用いられ、コンタクトレンズ装着前にレンズの両面または内面を装着液によって濡らすなどの方法で使用される。

本発明にかかる酸素リッチな眼科用組成物は、ドライアイ、乾き目、涙液の補助または涙液不足などに用いることができる。また、コンタクトレンズ装用者が好適に使用できる。

【0091】

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、コンタクトレンズ装用時等の酸素不足で生じる障害に用いることができる。該障害には、例えば、点状表面角膜症などの点状の障害、または角膜血管新生、角膜上皮びらんもしくは急性角膜上皮浮腫などの面状の障害角膜上皮障害などの角膜上皮障害、その他、角膜浸潤もしくは角膜内皮障害などが挙げられる。

【0092】

【実施例】

【実施例1】

点眼剤	
塩化ナトリウム	0.700g
塩化カリウム	0.100g
ホウ酸	1.000g
ホウ砂	0.200g
エデト酸ナトリウム	0.050g
ソルビン酸	0.1g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸	適量
滅菌精製水	適量
全量	100ml

まず、水80mlに徐々にエデト酸ナトリウムを溶解した。該エデト酸ナトリウム溶液に、ホウ酸及びホウ砂を溶解させた。

次に、該溶液に塩化ナトリウム及び塩化カリウムを溶解させた。続いて、ソルビン酸を加え溶解し、0.1N水酸化ナトリウム水溶液及び0.1N塩酸でpHを約7.4に調整し、全量を100mlとした溶液を調整した。

その後、1atm、20℃で、酸素ガス雰囲気下、酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを行い、溶存酸素量を飽和にした。さらに、酸素ガス雰囲気下で、孔径0.2μmの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器（ポリエチレンナフタレート製）に充填後、ポリ塩化ビニリデンを主体とする複合フィルムの包囲体で被覆し、該容器と該包囲体の空間部の酸素置換を行い、ヒートシールして密閉し、本発明に係る点眼剤を得た。20℃における溶存酸素量は40mg/Lで、飽和溶存酸素量の約4.5倍であった。

【0093】

〔実施例2〕

実施例1と同一の方法で溶液を調整し、酸素ガス雰囲気下、1atm、20℃で酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを行い、溶存酸素量を飽和にした。さらに、空気雰囲気下で、孔径0.2μmの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器（ポリエチレンナフタレート製）に充填後、ヒートシールして密閉し、本発明に係る点眼剤を得た。20℃における溶存酸素量は9mg/Lであった。

【0094】

〔実施例3〕

実施例1と同一の方法で溶液を調整し、1atm、5℃で酸素ガス雰囲気下、孔径0.2μmの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器（ポリエチレンナフタレート製）に充填後、ヒートシールして密閉し、本発明に係る点眼剤を得た。5℃における溶存酸素量は10mg/Lであった。

【0095】

〔実施例4〕

実施例1と同一の方法で溶液を調整し、酸素ガス雰囲気下5atmで、5℃で

、酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを行い、溶存酸素量を飽和にした。

該溶液を5℃、酸素ガス雰囲気下で、孔径0.2μmの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器（EVOH製）に充填後、実施例1と同様にして、本発明に係る点眼剤と得た。溶存酸素量は20℃で180mg/Lで、飽和溶存酸素量の約20倍であった。

【0096】

〔実施例3〕

蒸留水60mlにグリセリン2.5gおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体（日光ケミカルズ株式会社製）1.5gを加え、65℃に加温し、溶解させた。これに、酸素キャリアとなるフルオロカーボンとして60℃に加温したインナート・リキッドFC-75（ミネソタ・マイニング・エンド・マニファクチャリング・カンパニー製）20gを激しく攪拌しながら徐々に注入して粗乳化液とした。

一方、水20mlに徐々にエデト酸ナトリウム0.05gを溶解した。該エデト酸ナトリウム溶液に、ホウ酸1.0g及びホウ砂0.2gを溶解させた。次に、該溶液に塩化ナトリウム0.7gおよび塩化カリウム0.1gを溶解させた。続いて、ソルビン酸0.1gを加え溶解し、0.1N水酸化ナトリウム水溶液および0.1N塩酸でpHを約7.4に調整した。

粗乳化液に該溶液を加え、再び0.1N水酸化ナトリウム水溶液および0.1N塩酸でpHを約7.4に調整した。その後、全量が100mlになるように蒸留水を加えた。

高圧乳化機（マントン-ガウリン乳化機）にて450atmの加圧下に5分間循環させて乳化した。

その後、1atmの圧力下、20℃で、酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを行い、酸素キャリアであるインナート・リキッドFC-75（ミネソタ・マイニング・アンド・マニファクチュアリング・カンパニー製）に酸素を捕捉させた。捕捉した酸素量は15mg/Lであった。

さらに、酸素ガス雰囲気下で、孔径0.2μmの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器（ポリエチレンナフタレート製）に充填後

、ポリ塩化ビニリデンを主体とする複合フィルムの包囲体で被覆し、該容器と該包囲体の空間部の酸素置換を行い、ヒートシールして密閉し、本発明に係る点眼剤を得た。

【0097】

〔試験例；角膜浮腫抑制試験〕

ウサギ角膜に合わせたPMMA (polymethylmethacrylate) 材質のレンズを装着させた。

30分毎に10回、実施例1～3で製造した点眼剤を点眼し、5時間後に角膜を摘出して切片を作成後、HE染色（ヘマトキシリンエオジン染色）して光学顕微鏡下で観察した。

一方、比較例として、30分毎に10回、生理食塩水を点眼し、上記と同様に角膜をHE染色して光学顕微鏡下で観察した。

【0098】

図1に示すように生理食塩水を点眼した場合、角膜の実質部分に浮腫が観察されたのに対し、図2に示すように実施例1で製造した点眼剤を点眼した場合、ほとんど浮腫がみられなかった。実施例2または3の場合も実施例1と同様ほとんど浮腫はみられなかった。

したがって、本発明に係る眼科用組成物は、角膜の酸素不足に対し有効であり、酸素不足によって生じる角膜上皮障害を予防、緩和または治療することができる。

【0099】

【発明の効果】

角膜における酸素不足に起因する眼科領域における障害、疾病が本発明の酸素リッチな眼科組成物によって有効に予防、緩和又は治療される。

それにより、コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズ装着時、またはドライアイ等に代表される角膜の酸素不足に対し、有効な眼科用組成物を提供できる。

【図面の簡単な説明】

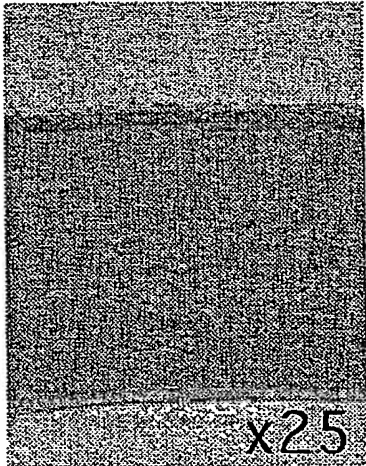
【図 1】 生理食塩水を点眼したウサギの角膜の光学顕微鏡写真を示す。

【図 2】 実施例1で製造した点眼剤を点眼したウサギの角膜の光学顕微鏡写真を示す。

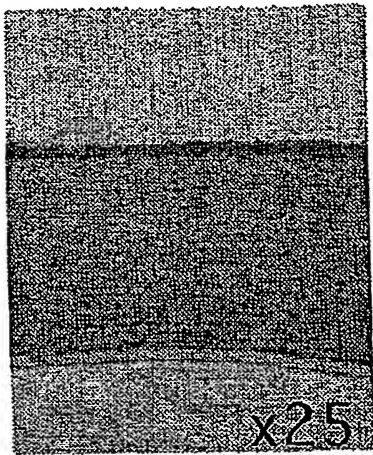
特2000-195804

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要 約】

【課 題】 角膜における酸素不足に起因する眼科領域における障害、疾病を眼科組成物によって有効に予防、緩和又は治療するための酸素リッチな眼科用組成物を提供する。

【解決手段】 酸素および／または酸素供与物質を含有し、酸素および／または酸素供与物質中の酸素量が眼科用組成物1 Lに対し10 mg以上であること、または飽和溶存酸素濃度の95%以上の酸素を含有することを特徴とする眼科用組成物。

【選択図】 なし

特2000-195804

出願人履歴情報

識別番号

{000115991}

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
氏名 ロート製薬株式会社